

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedran Stevanović**

**Atrezija žučnih vodova i sindrom  
polisplenije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedran Stevanović**

**Atrezija žučnih vodova i sindrom  
polisplenije**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ruže Grizelj, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS KRATICA

<b>Tx</b>	transplantacija jetre
<b>HPE</b>	hepatoportointerostomija
<b>BASM sindrom</b>	sindrom bilijarne atrezije udružen s malformacijama slezene (prema eng. <i>biliary atresia splenic malformation syndrome</i> )
<b>DPM</b>	malformacija duktalne ploče (prema eng. <i>ductal plate malformation</i> )
<b>SNL</b>	preživljenje s vlastitom jetrom (prema eng. <i>survival with native liver</i> )

## **SADRŽAJ**

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>4. EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>1</b>
<b>5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....</b>	<b>3</b>
<b>6. KLINIČKI OBLICI BOLESTI.....</b>	<b>8</b>
<b>7. ANATOMSKI / MORFOLOŠKI OBLICI BILIJARNE ATREZIJE .....</b>	<b>11</b>
<b>8. PROBIR I DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI.....</b>	<b>12</b>
8.1 PROBIR.....	12
8.2 DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI.....	12
<b>9. LIJEČENJE .....</b>	<b>17</b>
9.1. HEPATOPORTOENTEROSTOMIJA .....	17
9.2.ADJUVANTNA TERAPIJA .....	18
9.3.TRANSPLANTACIJA JETRE .....	18
<b>10. KOMPLIKACIJE BOLESTI.....</b>	<b>19</b>
<b>11. ISHOD I PROGNOСТИČKI ČIMBENICI.....</b>	<b>20</b>
<b>12. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>22</b>
<b>13. ZAHVALE .....</b>	<b>24</b>
<b>14. LITERATURA .....</b>	<b>25</b>
<b>15. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>30</b>

## 1. SAŽETAK

### Atrezija žučnih vodova i sindrom polisplenije

Vedran Stevanović

Bilijarna atrezija je prirođena brzoprogridirajuća upalna obliteracijska bolest ekstrahepatalnih žučnih vodova. Nepoznate je etiologije i javlja se u novorođenačkoj dobi ili ranom dojenačkom razdoblju. Najčešći je uzrok kronične bolesti jetre i indikacija za transplantaciju jetre (Tx) u dječjoj dobi. Bilijarna atrezija je heterogena bolest u sklopu koje se razlikuju tri oblika. Prvi je „nesindromski“ ili „stečeni“ perinatalni oblik gdje je bilijarna atrezija izolirana anomalija. Drugi oblik bolesti je „sindromski“ embrionalni tj. fetalni oblik u okviru kojeg se uz bilijarnu atreziju nalaze i poremećaji simetrije visceralnih organa. U ovom obliku bolesti izdvajaju se bolesnici sa sindromom bilijarne atrezije udruženim s malformacijama slezene (BASM sindrom ili sindrom polisplenije). Treći oblik bolesti razlikuje se od nesindromskog i sindromskog oblika, a očituje se bilijarnom atrezijom u asocijaciji s ostalim kongenitalnim malformacijama, ali bez malformacija simetrije visceralnih organa. Bilijarna atrezija se klinički očituje žuticom (konjugirana hiperbilirubinemija) i akoličnim stolicama, a s vremenom i pojavom tamne mokraće, hepatomegalije i/ili splenomegalije u dojenčeta koje je do tada bilo dobrog općeg stanja. Analogni patološki proces u starije djece i odraslih ne postoji. Neliječeni bolesnici razvijaju cirozu jetre i umiru zbog jetrene insuficijencije do druge godine života. Intraoperativna kolangiografija je zlatni standard i definitivna pretraga u postavljanju dijagnoze. Hepatoportoenterostomija (HPE) je palijativni kirurški zahvat kojim se nastoji ponovno uspostaviti protok žuči u crijevo. Od presudne je važnosti dijagnozu postaviti što ranije, po mogućnosti prije 60. dana života, jer uspjeh operacije ovisi o dobi bolesnika u vrijeme zahvata. Iako operacija u većine bolesnika (40-60%) uspostavlja žučni protok, intrahepatalni upalni proces ne jenjava i s vremenom bolest progredira do bilijarne ciroze zbog čega u konačnici 70-80% bolesnika zahtijeva Tx. Ukupno preživljenje bolesnika s bilijarnom atrezijom danas iznosi 90% i većina ima normalnu kvalitetu života.

**Ključne riječi:** *atrezija žučnih vodova, sindrom polisplenije, hepatoportoenterostomija, kolangiografija, transplantacija jetre*

## 2. SUMMARY

### **Biliary atresia splenic malformation syndrome**

Vedran Stevanović

Biliary atresia is a congenital, idiopathic, progressive, inflammatory obliterative disease of the extrahepatic biliary tree that presents in the neonatal period and early infants. It is the most common cause of chronic liver disease and indication for liver transplantation (Tx) in children. Biliary atresia is a heterogeneous disease that can be grouped into three types. The first one is „nonsyndromic“ or „acquired“ perinatal type where biliary atresia is an isolated finding. The second type of the disease is „syndromic“ embryonal or foetal in which biliary atresia is associated with laterality malformations. This type includes biliary atresia splenic malformation syndrome (BASM syndrome or polysplenia syndrome). The third type presents itself as biliary atresia in association with other congenital malformations, but without laterality malformations. Initially healthy looking infants with biliary atresia will develop jaundice (conjugated hyperbilirubinemia) with acholic stools and with time dark urine, hepatomegaly and/or splenomegaly can also be found. No analogous pathological process exists in older children or adults. If untreated, progressive liver cirrhosis leads to death by the age of two years. Intraoperative cholangiography is the gold standard in the diagnosis of biliary atresia. Hepatopertoenterostomy (HPE) is a palliative surgical procedure done to establish bile drainage into the small intestine. It is essential to set a diagnosis as early as possible, preferably before the 60th day of life, because younger age at the time of the operation is associated with better outcomes. Although bile flow is established by HPE in most of the patients (40-60%), intrahepatal inflammatory process does not withdraw and with time leads to biliary cirrhosis because of which 70-80% of patients require Tx. At present, 90% of patients with biliary atresia survive and have normal quality of life.

**Key words:** *biliary atresia, polyplenia syndrome, hepatopertoenterostomy, cholangiography, liver transplantation*

### 3. UVOD

Bilijarna atrezija je rijetka prirođena bolest koja zahvaća ekstrahepatalne i intrahepatalne žučne vodove. Na temelju kliničkih karakteristika bolesnika i pojave simptoma razlikuju se tri tipa bilijarne atrezije. U najčešćem „nesindromskom“ ili perinatalnom tipu bolesti bilijarna atrezija je izolirana anomalija, a simptomi se javljaju nakon perioda zdravlja obično krajem prvog ili početkom drugog mjeseca života. „Sindromski“, embrionalni ili fetalni tip bolesti karakterizira ranija pojava simptoma, obično neposredno po rođenju, a bilijarna je atrezija u ovih bolesnika udružena s drugim kongenitalnim anomalijama i poremećajima visceralnog situsa. U okviru sindromskog oblika bolesti izdvaja se BASM sindrom kojega uz poremećaj simetrije visceralnih organa karakteriziraju malformacije slezene. U poseban, treći tip bolesti ubrajaju se bolesnici koji uz bilijarnu atreziju imaju pridružene druge kongenitalne malformacije, ali nemaju poremećaj simetrije visceralnih organa. HPE odgađa potrebu za ranom Tx, ali ne sprječava progresiju bolesti u cirozu jetre, tako da je bilijarna atrezija još uvijek najčešći uzrok transplantacije jetre u djece do druge godine života. Cilj ovog rada je dati pregled svih značajki bolesti, ističući problem nerazjašnjene etiologije, usporediti sličnosti i razlike između pojedinih kliničkih oblika bolesti koje bi mogle utjecati na ishod, definirati problem pronalaska prave metode probira na bilijarnu atreziju, te istaknuti problem identifikacije faktora koji vode u fibrozu i cirozu jetre i nakon učinjene HPE.

### 4. EPIDEMIOLOGIJA

Atrezija žučnih vodova je rijetka bolest. Najčešće se javlja u zemljama istočne Azije. Incidencija bolesti je najveća u Francuskoj Polineziji (1/3125 živorođenih), dok se u zemljama zapadne Europe i SAD-u kreće u rasponu od 1/14000 do 1/20,000 (Chardot 2006). Incidencija bilijarne atrezije u Hrvatskoj iznosi 1/23600 (Grizelj et al. 2010). Incidencija BASM sindroma prema institucionalnim i nacionalnim istraživanjima iznosi oko 10%. Tablica 1 prikazuje razliku u incidenciji BASM sindroma među zemljama zapadnog (6-17%) svijeta i zemalja jugoistočne Azije (2-5%) (Davenport et al. 2006). Iako se prema nekim studijama bilijarna atrezija češće javlja u ženske djece (Chardot 2006; Davenport et al. 2006), istraživanja provedena na većem broju bolesnika nisu pokazala tako uvjerljivu predominaciju pojavnosti bolesti u ženskog spola (Chardot et al. 1999; Davenport et al. 1997; Schwarz et al. 2013; Yoon et al. 1997). Ukoliko se među bolesnicima s bilijarnom atrezijom izdvoje oni s BASM sindromom, dominacija ženskog spola postaje značajna i iznosi 2:1 (Davenport et al. 2006).

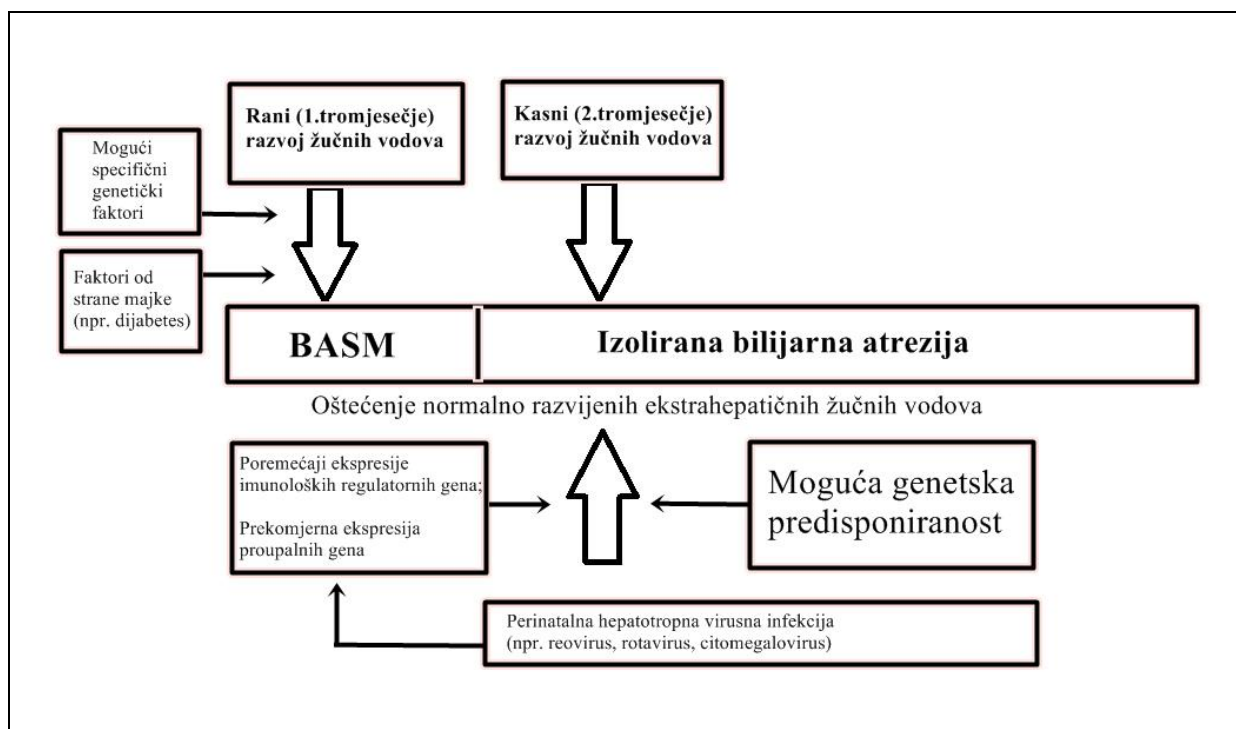


Tablica 1. Incidencija BASM sindroma u svijetu. Prema: Davenport et al. 2006

<b>Zemlja porijekla</b>	<b>n</b>	<b>BASM (%)</b>
<b>Europa</b>		
Davenport, UK	308	9%
Vasquez, Španjolska	88	12%
McKiernan, UK	91	10%
Chardot, Francuska	421	8%
Davenport, UK (sadašnji)	505	10%
<b>Sjeverna Amerika</b>		
Karrer, USA	904	9%
Carmi, USA	251	6%
Karrer, USA	131	12%
Yoon, USA	57	/
Abramson, USA	112	9%
<b>Azija</b>		
Nio, Japan	1381	2, 4%
Miyamoto, Japan	758	3, 7%
Tanano, Japan	87	6%
<b>Jugoistočna Azija</b>		
Kataria, Indija	107	5%

## 5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Uzrok bilijarne atrezije i patogenetski mehanizmi nastanka bolesti nisu poznati. Danas se smatra da je etiopatogeneza bolesti različita u bolesnika sa „sindromskim“ oblikom bolesti tj. BASM sindromom i onih s „nesindromskim“ oblikom bilijarne atrezije. Slika 1 prikazuje moguće etiopatogenetske mehanizme koji s jedne strane ispoljavaju svoje štetno djelovanje na normalan razvoj i sazrijevanje bilijarnog stabla u ranom prenatalnom periodu („sindromski oblik“) ili pak djeluju na već formirano bilijarno stablo neposredno prije ili nakon poroda („nesindromski oblik“) s krajnjim rezultatom - nastankom zajedničkog kliničkog fenotipa obliteracijske kolangiopatije (Hartley et al. 2009). U predmnijevane patogenetske mehanizme danas se ubrajaju virusne infekcije, genetske mutacije, poremećaji morfogeneze hepatobilijarnog sustava, te imunološka oštećenja i autoimunost.



Slika 1. Mogući etiopatogenetski slijed u bilijarnoj atreziji. Prema: Hartley et al. 2009

### VIRUSNA INFEKCIJA

Na virusnu etiologiju kao mogući uzročni faktor bilijarne atrezije upućuje sezonsko klasteriranje bolesti opisano u nekim epidemiološkim istraživanjima kao i izolacija virusnog genoma u ostacima žučnih vodova i/ili jetrenom tkivu nekih bolesnika. Do danas nije dokazana jednoznačna povezanost bolesti s virusnim uzročnicima, no oni koji bi potencijalno mogli imati ulogu u njezinom nastanku su citomegalovirus, reovirus, rotavirus, humani

papilloma virus, humani herpes virus 6, respiratorni sincicijski virus i Epstein-Barrov virus (Chardot 2006).

### GENETSKE MUTACIJE

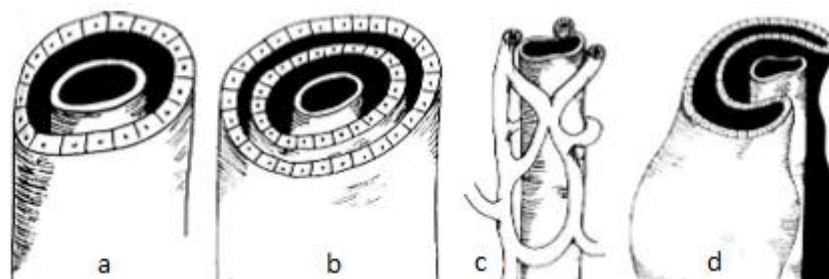
Iako su opisani slučajevi pojave perinatalnog oblika bolesti unutar istih obitelji, činjenica izoliranog ispoljavanja bolesti među monozigotnim blizancima demantira klasično gensko nasljeđivanje, pa je genetska komponenta vjerojatno samo jedan od mogućih etioloških čimbenika (Chardot 2006).

S druge strane, u bolesnika s BASM sindromom genetički bi faktori mogli biti imati presudnu ulogu u nastanku bolesti.

Razvoj poremećaja smještaja visceralnih organa (izomerizam, heterotaksija i situs inversus) koordiniran je ekspresijom širokog raspona gena (*Inv*, *Polaris*, *Brachyury*, *HNF-3 $\beta$* , *Shh*, *Smad-5*, *Lefty 1 i 2*, *EGF-CFCl*) i jasno se povezuje s BASM sindromom iz nekoliko razloga. Prvo, u nekih bolesnika s BASM sindromom pronađena je mutacija *CFCl* gena koji kodira protein uključen u određivanje simetrije visceralnih organa za vrijeme fetalnog razvoja (Davit-Spraul et al. 2008). Drugo, povezanost *Inv* gena s bilijarnom morfogenezom sugerira postojanje poremećaja situs i nastanka atrezije vanjskih žučnih vodova u miševa s recesivnom delecijom *Inv* gena (Mazziotti et al. 1999). Ipak, iako mutacija *INVS* gena u ljudi dovodi do poremećaja visceralne simetrije, ista nije povezana s bilijarnom atrezijom, te se ne nalazi u dojenčadi s BASM sindromom (Hartley et al. 2009).

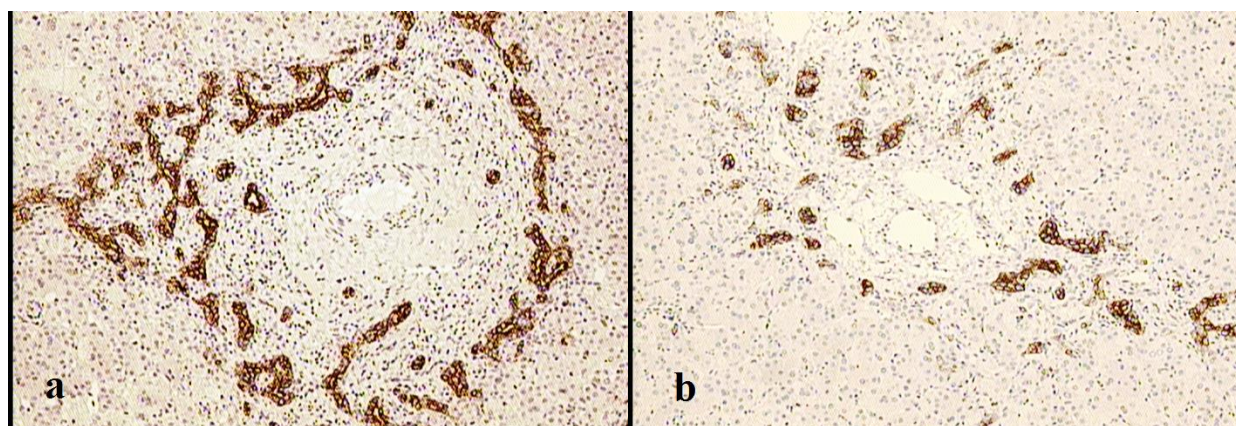
### POREMEĆAJI MORFOGENEZE

Nastanak „sindromskog“ ili fetalnog oblika bilijarne atrezije povezuje se s mutacijama gena koji kontroliraju stvaranje i diferencijaciju žučnih vodova (Clotman et al. 2002; Kohsaka et al. 2002). Za razliku od „nesindromske“ ili perinatalne forme bolesti, pretpostavlja se da poremećaj morfogeneze bilijarnog sustava nastaje u embrionalnom periodu (11. do 13. tjedan nakon fertilizacije). U 5. tjednu trudnoće hepatoblasti se diferenciraju u stanice preteče bilijarnog epitela koje u jednom sloju prstenasto obavijaju ogranke portalne vene i pripadajući mezenhim formirajući u portalnim prostorima tzv. duktalnu ploču. Sljedećih 6-7 tjedana traje remodeliranje ovog prstena; slika 2 prikazuje kako jednoslojni niz stanica postaje dvoslojan da bi u konačnici stvorio lumen žučnih kanalića.



Slika 2. Ilustracija nastanka malformacije duktalne ploče: Tijekom ranog razvojnog perioda iz jednoslojne duktalne ploče koja okružuje portalnu venu (a) nastaje dvoslojna duktalna ploča s primitivnim lumenom žučnih kanalića (b). Remodulacija primitivnih žučnih vodova u konačnici stvara mrežu žučnih kanalića koji okružuju portalnu venu (c). Nepotpunom resorpcijom duktalne ploče nastaju veliki dilatirani segmenti primitivnih žučnih vodova oko portalne vene (d) Prema: Grizelj 2011

Histološki nalaz malformacije duktalne ploče (DPM) tj. prisustva embrionalnih žučnih kanalića u nekih bolesnika s bilijarnom atrezijom ukazuje na poremećaj morfogeneze i diferencijacije intrahepatalnih žučnih vodova tj. zastoj u remodeliranju (Desmet 1992; Low et al. 2001). Slika 3 prikazuje DPM pozitivan i DPM negativan histološki nalaz (vlastiti uzorak).

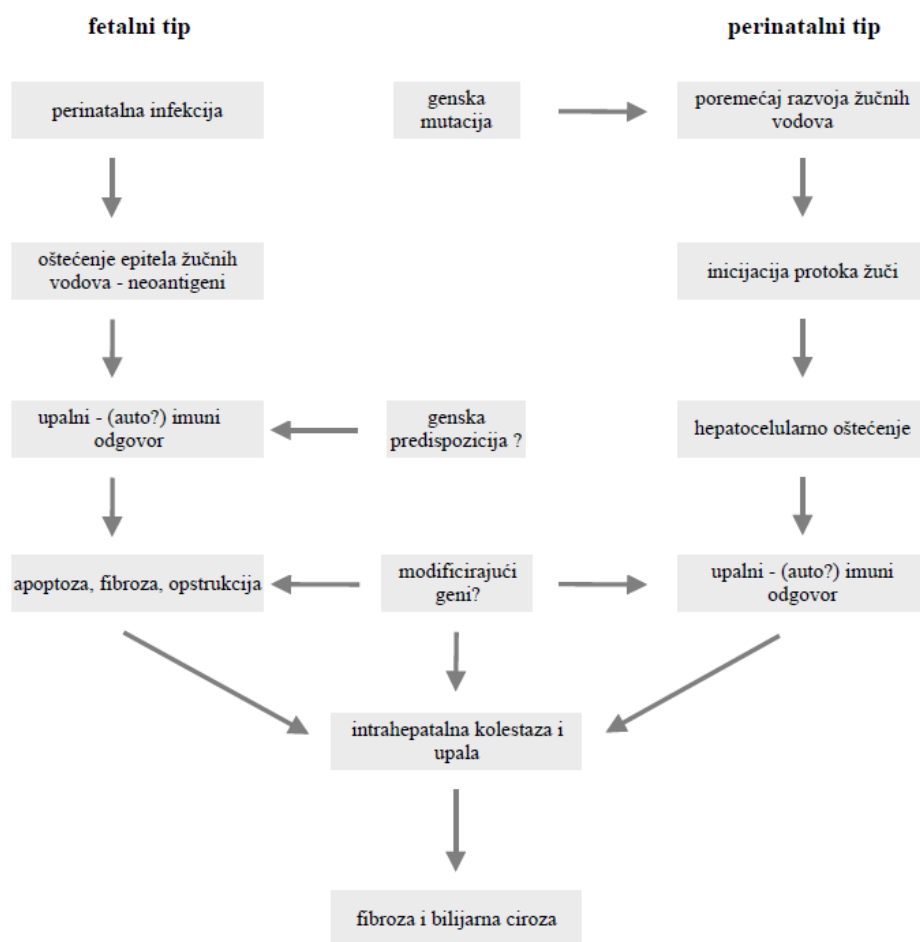


Slika 3. Histološki prikaz malformacije duktalne ploče: DPM pozitivan nalaz (a) i DPM negativan nalaz (b) Prema: Grizelj 2011

U nekih bolesnika nalaz ekstravazirane žuči u ostacima ekstrahepatalnih žučnih vodova u području porte hepatitis indirektno podržava hipotezu povezanosti DPM i nastanka bolesti (Tan & Moscoso 1994). Naime, moguće je da u sklopu poremećaja remodeliranja duktalne ploče tijekom 11. i 13. tjedna gestacije dolazi do oštećenja potpornog mezenhima oko žučnih vodova u hilusu jetre ili poremećaja spajanja hepatikusa (koji nastaju tubulizacijom struktura duktalne ploče) s distalnijim ekstrahepatalnim žučnim vodovima što ih nakon inicijacije

protoka žuči tijekom narednih tjedana gestacije čini sklonima rupturi. Ekstravazirana žuč u perihilarnom periduktalnom tkivu mogla bi biti uzrokom protrahirane upale i fibroze koja vodi u sekundarnu obliteraciju distalnijih ekstrahepatalnih žučnih vodova (tzv. descendirajući kolangitis) (Rolleston & Hayne 1901). Pridruženost anomalija simetrije visceralnih organa s bilijarnom atrezijom sugerira da su geni koji kontroliraju normalan situs (eng. laterality genes) ključni regulatori morfogeneze bilijarnog sustava te da bi mutacije tih gena mogle biti uzrokom nastanka bolesti (Jacquemin et al. 2002).

Na slici 4. prikazani su predmnijevani različiti patogenetski putovi nastanka dva oblika bilijarne atrezije. Prema: Grizelj 2011



Slika 4. Patogeneza fetalnog i perinatalnog tipa bilijarne atrezije. Prema: Grizelj 2011

Prisustvo DPM-a u patohistološkom nalazu bioptata jetre u djece s atrezijom žučnih vodova smatra se pokazateljem ranog intrauterinog nastupa bolesti i prediktorom nepovoljnije prognoze bolesti. Usprkos tome, neka istraživanja nisu utvrdila povezanost DPM-a i preživljenja s vlastitom jetrom (SNL) nakon HPE (Vuković et al. 2012).

### IMUNOLOŠKA OŠTEĆENJA I AUTOIMUNOST

Postoji teorija da bolest nastaje kao posljedica izlaganja vlastitih i stvaranja neoantigena nakon kolangiotropne virusne infekcije. U genetski predisponirane jedinke to potiče kaskadu aberantnog imunološkog odgovora (nasljedna sklonost autoimunoj reakciji, prisustvo gena koji određuju stupanj i tip celularnog i imunološkog odgovora te generalizaciju fibroze, ekspresija imunoloških regulatornih gena ili prekomjerna ekspresija proupalnih gena) što u konačnici vodi do upale, apoptoze i nekroze bilijarnog epitela (Hartley et al. 2009).

U prilog imunološkoj etiopatologiji bolesti govori nekoliko istraživanja. Detekcija majčinih pluripotentnih stanica u jetrenom tkivu bolesnika s bilijarnom atrezijom upućuje na mogući aloimuni mehanizam oštećenja žučnih vodova sličan onome u bolesti transplantata protiv primatelja (GVHD) (Muraji et al. 2008). Drugo, u bolesnika s bilijarnom atrezijom dokazana je koordinirana aktivacija gena uključenih u diferencijaciju limfocita, osobito pomoćničkih Th1 limfocita (Bezerra et al. 2002). I konačno, s nastankom bolesti povezan je polimorfizam koji dovodi do prekomjerne ekspresije CD14 gena (Shih et al. 2005).

Zanimljivi su rezultati jednog istraživanja u kojemu je utvrđena 44%-tna incidencija autoimunih bolesti među rodbinom bolesnika u prvom koljenu (Schwarz et al. 2013).

### GESTACIJSKI DIJABETES

Retrospektivne ali i prospektivne analize utjecaja teratogenih faktora na nastanak bilijarne atrezije pokazale se značajno veću incidenciju gestacijskog dijabetesa u majki bolesnika s BASM sindromom u odnosu na „nesindromski“ oblik bolesti (Karrer et al. 1996; Chardot et al. 1999; Jacquemin et al. 2002; Barshes et al. 2005). Iako se viđa i u „nesindromskom“ obliku bolesti, gestacijski dijabetes povezan s BASM sindromom ima težu kliničku sliku i veću rezistenciju na liječenje.

## 6. KLINIČKI OBLICI BOLESTI

Klinički i patogenetski razlikujemo tri oblika bolesti.

### NESINDROMSKI / STEČENI / PERINATALNI OBLIK

Najčešći je „nesindromski“, stečeni ili perinatalni oblik bolesti, koji je zastupljen u 70-85% bolesnika (Haber & Russo 2003; Shneider et al. 2006; Schwarz et al. 2013). Bolesnici su donošena novorođenčad koja se rađa s prohodnim bilijarnim sustavom (anikterični su i imaju obojane stolice). Fibrozna obliteracija žučnih vodova u ovih bolesnika nastaje tijekom perinatalnog perioda i dinamičke je naravi zbog čega se simptomi pojavljuju u pravilu nakon asimptomatskog-anikteričnog intervala od tri do šest tjedana nakon poroda. Bilijarna atrezija je u ovom obliku bolesti izolirana anomalija.

### SINDROMSKI / EMBRIONALNI / FETALNI OBLIK

U „sindromskom“, embrionalnom ili fetalnom obliku, fibrozna obliteracija žučnih vodova nastaje tijekom embrionalnog perioda, asimptomatskog-anikteričnog perioda nema, djeca se rađaju s manifestnim simptomima ili se oni primjećuju u neposrednom razdoblju nakon poroda. Uz bilijarnu atreziju u ovih se bolesnika nalaze pridruženi poremećaji simetrije abdominalnih organa koji uključuju: abnormalnosti slezene (asplenija, polisplenija, selzena pozicionirana s desne strane), kardiovaskularne anomalije (dekstrokardija, mezokardija, totalni ili parcijalni anomalni plućni venski utok, interupcija kontinuiteta donje šuplje vene i/ili preduodenalna portalna vena) i gastrointestinalne anomalije (abdominalna heterotaksija, jetra pozicionirana u srednjoj liniji, želudac s desne strane, malrotacija crijeva i anomalna/anularna gušterača). Unutar ove skupine izdvajaju se bolesnici s BASM sindromom ili sindromom polisplenije s malformacijama simetrije visceralnih organa, koji je zastupljen u oko 10% bolesnika s bilijarnom atrezijom, odnosno 70% bolesnika unutar „sindromskog“ oblika bolesti (Schneider et al. 2006; Davenport et al. 2006). Ovi bolesnici imaju lošiji ishod od bolesnika s „nesindromskim“ oblikom bolesti.

BASM sindrom prvi je puta opisan 1929. godine (Helwig 1929) u ženskog djeteta s bilijarnom atrezijom i polisplenijom, no bilijarna je atrezija kao dio sindroma polisplenije prepoznata tek 1970. god. Bolesnici s BASM sindromom obično su manje rodne mase u odnosu na bolesnike s „nesindromskim“ oblikom bolesti i u oko 10-23% slučajeva trudnoća je komplicirana dijabetesom. Anomalije pridružene BASM sindromu su mnogobrojne. Od malformacija slezene najčešća je polisplenija (77%), no moguće je prisustvo i dvostruke

slezene u 12% ili asplenije u 11% slučajeva (Davenport et al. 2006). Među ostalim anomalijama najčešći su poremećaji visceralnog situs (situs viscerum inversus), intraabdominalne vaskularne anomalije (preduodenalna portalna vena i prekid donje šuplje vene), prirodene srčane greške (sindrom hipoplastičnog lijevog srca, tetralogija Fallot, perzistentni duktus Botalli), anomalije pankreasa (anularni pankreas, kratak pankreas) i malrotacija. Rjeđe se nalazi primarna cilijarna diskinezija (sindrom nepokretnih cilija), sindrom kaudalne regresije, cerebelarne malformacije (Joubert sindrom), ezofagealna ili duodenalna atrezija i pentalogija Cantrell. Kliničke karakteristike BASM sindroma prikazane su u tablici 2 (Hartley et al. 2009). Prisustvo složene srčane greške u ovih bolesnika predstavlja značajan prediktor nepovoljnog ishoda (Davenport et al. 2004).

Tablica 2. Kliničke karakteristike BASM sindroma. Prema: Hartley et al. 2009

	<b>učestalost</b>
Malformacije slezene (polisplenija, dvostruka slezena, asplenija)	100%
Situs inversus viscerum	37-50%
PREDUODENALNA portalna vena	40-60%
Intestinalna malrotacija	30-60%
Prekid donje šuplje vene	40-70%
Prirodene srčane greške	30-45%
Anomalije gušterače	5-11%
Sindrom nepokretnih cilija	<2%

Za razliku od ostalih, u bolesnika s BASM sindromom češće i ranije vidamo nastanak hepatopulmonalnog sindroma koji može biti uzrokom iznenadne smrti bolesnika (Kimura et al 2003). Hepatopulmonalni sindrom čini trijas jetrene bolesti, vazodilatacije plućnog krvožilja i hipoksemije. Karakterizira ga značajna dilatacija prekapilarne i kapilarne plućne vaskulature, a mogu postojati i plućne arterio-venske komunikacije i portopulmonalne venske anastomoze. Hipoksemija je posljedica ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera uslijed naglog, pa čak i direktnog protoka venske krvi kroz dilatirane plućne žile i intrapulmonalne arterio-venske komunikacije u pulmonalne vene. Kliničkom slikom dominira cijanoza i dispneja, a bolesnici



zbog hipoksemije imaju batičaste prste. Dijagnoza se potvrđuje scintigrafijom pluća, a Tx je jedino uspješno liječenje (Yonemura et al. 1999). Pretpostavlja se da hepatopulmonalni sindrom nastaje zbog vazoaktivnih tvari koje iz mezenterijalne cirkulacije portosistemnim šantom mimoilaze inaktivaciju u sinusoidama jetre. Češći nastanak hepatopulmonalnog sindroma među bolesnicima s BASM sindromom može biti posljedica veće incidencije pulmonalnih arterio-venskih malformacija kao intrinzičke karakteristike samog BASM sindroma (Barbe et al. 1995).

### TREĆI OBLIK BOLESTI

Kao posebna skupina bolesnika, koja se razlikuje od „sindromske“ i „nesindromske“ skupine, izdvaja se ona u kojoj bolesnici uz bilijarnu atreziju imaju pridruženu barem jednu značajnu kongenitalnu malformaciju, ali koji nemaju poremećaj simetrije visceralnih organa. Ova skupina bolesnika zastupljena je u oko 5-10% bolesnika s bilijarnom atrezijom. Pridružene kongenitalne malformacije uključuju kardiovaskularne (71%; anomalije aortnog luka, koarktacija aorte, atrijski septalni defekt, otvoren duktus Botalli, otvoren foramen ovale, stenoza plućne arterije, tetralogija Fallot, transpozicija velikih krvnih žila, ventrikularni septalni defekt), gastrointestinalne (oko 24%; atrezija duodenuma/jejunuma, atrezija jednjaka) i genitourinarne razvojne anomalije (oko 47%; cistični bubreg i hidronefroza) (Schwarz et al. 2013; De Matos et al. 2005).

## **7. ANATOMSKI / MORFOLOŠKI OBLICI BILIJARNE ATREZIJE**

S obzirom na razinu obliteracije žučnih vodova razlikuju se tri temeljna oblika bolesti prema klasifikaciji američkog, britanskog i japanskog društva za pedijatrijsku kirurgiju (Chardot 2006).

Tip 1 (5%) – atrezija zajedničkog žučnog voda – često se nalazi i cistično proširenje zajedničkog žučnog voda.

Tip 2 (2-3%) – atrezija zajedničkog jetrenog voda

Tip 3 (>90%) – atrezija desnog i lijevog jetrenog voda na razini porte hepatis

## **8. PROBIR I DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI**

### **8.1. PROBIR**

Među različitim metodama probira za bilijarnu atreziju, do danas niti jedna nije zadovoljila kriterije da bi zaživjela u svakodnevnoj praksi. Određivanje koncentracije konjugiranog bilirubina između 6. i 10. dana života bio bi dovoljno osjetljiv i specifičan test za postavljanje sumnje na bolest jetre, pa tako i bilijarne atrezije (Hartley et al. 2009). U istočnoazijskim zemljama gdje je incidencija bolesti vrlo visoka, roditelji se poučavaju kako prepoznati akoličnu stolicu pomoću fotografija na kojima su prikazane stolice različitih boja, putem mrežnih stranica ili besplatnim aplikacijama za pametne telefone.

### **8.2. DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI**

Pravovremena dijagnoza povećava izgleda za uspješno liječenje. Glavni je dijagnostički problem razlikovanje bilijarne atrezije od drugih oblika intrahepatalne i ekstrahepatalne kolestaze. Tablica 3 prikazuje diferencijalnu dijagnozu kolestaze u novorođenačkoj dobi. U slučaju da se dijagnoza ne može isključiti dostupnim dijagnostičkim metodama, osobito ako se ultrazvukom prikazuje normalan žučnjak, provodi se eksplorativna laparotomija i kolangiografija. Intraoperativna kolangiografija potvrđuje dijagnozu.

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza kolestaze u novorođenačkoj dobi. Prema: Grizelj 2011

<b>Intrahepatalni uzroci</b>	
Kongenitalne infekcije	virusi, protozoe, spirohete, bakterije
Metaboličke bolesti	Galaktozemija, tirozinemija, nepodnošljivost fruktoze, deficit $\alpha$ -a antitripsina, cistična fibroza, hipopituitarizam, deficit sinteze žučnih kiselina, bolesti respiratornog lanca
Bolesti nakupljanja	Novorođenačka hemokromatoza, Neimann-Pick tip C, Gaucherova bolest, Wolmanova bolest, glikogenoza tip 4
Genetski sindromi	Alagille, Turner, Down, Aagenaes, Zellweger, ARC (artrogripoza, anomalije bubrega, kolestaza)
Progresivna familijarna intrahepatalna kolestaza, 3 tipa	Deficit proteina FIC1, BSEP, MDR3*
Idiopatske bolesti	Idiopatski neonatalni hepatitis, nesindromski manjak žučnih vodova
Toksini i lijekovi	Endotoksemija, potpuna parenteralna prehrana, antibiotici
Ostalo	Ishemija-reperfuzija, neonatalni lupus, kongenitalna hepatalna fibroza, Carolijev sindrom, sindrom zgusnute žuči, histiocitoza X
<b>Ekstrahepatalni uzroci</b>	
Bilijarna atrezija	
Cista koledohusa	
Spontana perforacija koledohusa	
Koledoholitijaza	
Neonatalni sklerozirajući kolangitis	
Stenoza žučnih vodova	
Kompresija tumorom	

\*FIC1 – familial intrahepatic cholestasis, BSEP – bile salt export pump, MDR3 – multidrug resistance

### BIOKEMIJSKE PRETRAGE

Sva donošena novorođenčad sa žuticom u trajanju duljem od 14 dana bi se trebala podvrgnuti testiranju za jetrene bolesti, počinjući s mjerenjem frakcije konjugiranog bilirubina (Hartley et al. 2009). Kolestazu potvrđuju povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina, alkalne fosfataze (AP) i gama-glutamil-transferaze (GGT). U odnosu na bolesnike s jetrenom bolešću druge etiologije, bolesnici s bilijarnom atrezijom imaju značajno više vrijednosti GGT-a, dok su vrijednosti aminotransferaza umjereno povišene. U bolesnika sa sindromom polisplenije leukocitoza i trombocitoza mogu biti odraz izostanka/smanjenja filtracije krvi prolaskom kroz slezenu. (Schwarz et al. 2013). Oštećenje sintetske funkcije jetre koje se laboratorijski očituje poremećajem koagulacijskih parametara (protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen) i hipoalbuminemijom manifestacija je uznapredovale bolesti.

### ULTRAZVUK JETRE

Dijagnostička metoda izbora kod sumnje na patologiju hepatobilijarnog sustava je ultrazvučni pregled jetre. Znakovi koji sugeriraju postojanje bolesti su:

- Žučnjak je malen, iregularnog oblika ili se ne prikazuje (potrebno je isključiti agenezu žučnog mjehura bez bilijarne atrezije); u 20% bolesnika nalazi se normalan žučnjak
- Hepatomegalija
- Odsustvo intrahepatalne dilatacije žučnih vodova
- “triangular cord sign” – trokutasta hiperehogenost u području porte hepatis definirana kao zadebljanje prednje stijenke desne grane portalne vene za više od 4cm na longitudinalnom presjeku (Lee et al. 2003)

Antenatalnim ultrazvukom ponekad se može prikazati cista u području hilusa jetre, koja je zastupljena u 5% bolesnika s bilijarnom atrezijom tzv. “cisitična bilijarna atrezija”(Hartley et al. 2009).

### HEPATOBILIJARNA SCINTIGRAFIJA

Prohodnost ekstrahepatalnih žučnih vodova se može provjeriti pomoću spojeva obilježenih radioaktivnim tvarima koji se izlučuju selektivno putem žuči u crijevo. U bolesnika s bilijarnom atrezijom nema ekskrecije radiofarmaka u crijevo niti nakon 24 sata. Međutim, pretraga nije specifična za bilijarnu atreziju i može biti pozitivna u svakog bolesnika s

kolestazom. Detekcija radiofarmaka u crijevu isključuje postojanje bilijarne atrezije. Ukoliko se pretraga učini rano u tijeku bolesti, dok još nije nastupila potpuna ekstrahepatalna fibroza, ona može biti lažno negativna, pa se preporuča ponoviti je nakon jednog do tri tjedna.

### BIOPSIJA JETRE

Biopsija jetre provodi se u sve dojenčadi sa sumnjom na bilijarnu atreziju iz dva razloga. Prvi je identifikacija patohistološkog nalaza karakterističnog za opstrukciju žučnih vodova koja onda nalaže eksplorativnu laparatomiju. Drugi razlog je razlikovanje bilijarne atrezije od ostalih uzroka kolestaze koji ne zahtijevaju operaciju. Zajednički patohistološki nalaz bioptata jetre u svim oblicima bilijarne atrezije uključuje duktularnu proliferaciju, edem portalnih prostora, duktularni zastoj žuči, portalnu fibrozu i elongirane, angulirane duktuse. Tablica 4 prikazuje sličnosti i razlike u histološkom nalazu jetre između BASM sindroma i izolirane bilijarne atrezije. BASM sindrom se ne razlikuje od ostalih oblika bilijarne atrezije po prisustvu ili odsustvu malformacije duktalne ploče ili oštećenja žučnih vodova, kao ni po stupnju fibroze ili gigantocelularne transformacije hepatocita (Davenport et al. 2006).

Tablica 4. Usporedba histološkog nalaza jetre između BASM sindroma i izolirane bilijarne atrezije. Prema: Davenport et al. 2006

		<b>BASM sindrom</b>	<b>Izolirani oblik bilijarne atrezije</b>	<b><i>P</i></b>
Malformacija duktalne ploče	Prisutna	34%	27%	0.25
	Suptilna	28%	19%	0.17
	Odsutna	38%	54%	
Stupanj fibroze	+	11%	14%	0.8
	++	25%	27%	0.5
	+++	45%	48%	
	++++	15%	11%	
Oštećenje žučnih vodova	Prisutno	83%	76%	0.38
	Odsutno	17%	24%	
Gigantocelularna transformacija hepatocita	Odsutna	55%	43%	0.17*
	+	34%	35%	
	++	4%	13%	
	+++	6%	6%	

\* odsustvo vs prisustvo (bilo kojeg stupnja)

### KOLANGIOGRAFIJA

Ako nalazi biokemijskih pretraga, ultrazvuka jetre, hepatobilijarne scintigrafije i biopsije jetre upućuju na postojanje bilijarne atrezije, indicirana je eksplorativna laparotomija i kolangiografija. Kolangiografija se može učiniti perkutano punkcijom žučnog mjehura, laparoskopski, endoskopskom retrogradnom kolangiopankreatografijom (ERCP), uz pomoć magnetne rezonance (MRCP) ili tijekom operacije. Najčešće se koristi intraoperativna kolangiografija i ona predstavlja zlatni standard i definitivnu pretragu u postavljanju dijagnoze bilijarne atrezije. Ako se intraoperativnom kolangiografijom prikaže atretično bilijarno stablo, kirurg može odmah pristupiti izvođenju HPE.

## 9. LIJEČENJE

Neliječeni bolesnici razvijaju cirozu jetre i umiru zbog jetrene insuficijencije do druge godine života. Metode liječenja bolesnika s bilijarnom atrezijom su HPE i Tx.

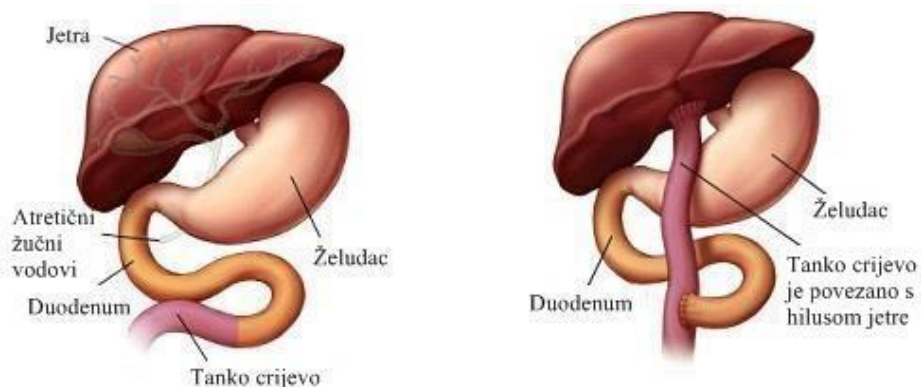
Prvu HPE učinio je dr. Morio Kasai 1959. godine u Japanu (Ohi 1988). Prva HPE u Hrvatskoj izvedena je 1984. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, a program Tx zaživio je u istom centru 2001. god. (Grizelj et al. 2010).

U bolesnika s BASM sindromom potrebno je ultrazvukom srca ispitati prisustvo prirođene srčane greške i u slučaju njene hemodinamske značajnosti, korigirati je prije operacije hepatobilijarnog sustava.

### 9.1. HEPATOPORTOENTEROSTOMIJA

HPE je palijativni kirurški zahvat kojim se nastoji ponovno uspostaviti drenaža i protok žuči u crijevo. Dijagnozu bilijarne atrezije potvrđuje nalaz fibrotičnog žučnjaka, obliterated bilijarnog stabla i zastoje ili fibrotične jetre tijekom eksplorativne laparotomije. Ukoliko je žučnjak prohodan ili je prisutna cista u području hilusa jetre, potrebno je učiniti kolangiografiju kojom će se potvrditi ili isključiti dijagnoza bilijarne atrezije (Grizelj 2011).

Zahvat podrazumijeva eventraciju jetre izvan trbušne šupljine, eksciziju cijelog ekstrahepatalnog bilijarnog stabla i presijecanje fibroznog tkiva u području porte hepatis čime se oslobađaju intrahepatalni žučni vodovi hilusa jetre u nadi ponovne uspostave žučnog protoka. Potom se razrezani jetreni hilus anastomozira s izoliranom vijugom jejunuma duljine 35-45 cm između i iza račvišta portalne vene (tzv. Roux-en-Y anastomoza). Slika 5 prikazuje stanje prije (slika lijevo) i nakon HPE (slika desno).



Slika 5. Hepatoportoenterostomija, Kasai. Prema: Mohammad Ali



HPE nije kurativna metoda tj. ne dovodi do izlječenja. Naime, intrahepatalni upalni proces se nastavlja i nakon operacije s neizbježnim razvojem progresivne fibroze i ciroze jetre. S druge strane, HPE odgađa potrebu za transplantacijom jetre u većine bolesnika. Uspjeh HPE se procjenjuje prema rezoluciji žutice, pojavi obojanih stolica nakon zahvata i prema SNL-u u određenom vremenskom periodu. Većina bolesnika s uspješnom HPE ima SNL od 10 godina s dobrom kvalitetom života i kasnijim razvojem indikacija za Tx, poput perzistentne ili progresivne kolestaze, ciroze jetre ili znakova portalne hipertenzije refrakternih na konzervativno liječenje.

## 9.2. ADJUVANTNA TERAPIJA

Adjuvantnom terapijom se postoperacijski pokušava spriječiti razvoj komplikacija HPE i same bolesti. Često se primjenjuju lijekovi koji imaju protuupalni i koleretski učinak kao npr. kortikosteroidi i žučne kiseline. Treba naglasiti da klinički dokazi više ne podupiru postoperacijsku rutinsku primjenu kortikosteroida u liječenju bolesnika s bilijarnom atrezijom (Bezzera et al 2014). Važno je bolesniku osigurati adekvatnu prehrambenu potporu uz nadoknadu vitamina topljivih u mastima kako bi se spriječila pothranjenost i hipovitaminoze. Preporučeni kalorijski unos iznosi 110-160% preporučenog dnevnog kalorijskog unosa (Hartley et al. 2009). To se osigurava obogaćivanjem umjetnog ili majčinog mlijeka, odnosno krute hrane, visoko-energetskim spojevima poput polimera glukoze i srednjelančanih triglicerida. Većina bolesnika s bilijarnom atrezijom treba nadomjesno hranjenje putem nazogastrične sonde jer nisu u stanju osigurati dostatan energetske unos peroralnim putem.

## 9.3. TRANSPLANTACIJA JETRE

Bilijarna atrezija najčešći je uzrok Tx u djece (75% Tx u djece mlađe od 2 godine života) (Hartley et al. 2009). U bolesnika u kojih HPE-om nije uspostavljen protok žuči, što je obično vidljivo unutar prva 2-3 mjeseca, indicirano je učiniti Tx unutar 6 mjeseci do 2 godine (Hartley et al. 2009). Zbog tehničkih razloga, štetnosti imunosupresivne terapije i lošijih transplantacijskih rezultata u ranijoj životnoj dobi, Tx se izbjegava kao primarna metoda liječenja.

## **10. KOMPLIKACIJE BOLESTI**

### **ASCEDENTNI KOLANGITIS**

Kolangitis je česta komplikacija u bolesnika s bilijarnom atrezijom nakon učinjene HPE. Razvoju kolangitisa pogoduju direktna komunikacija distrofičnih intrahepatalnih žučnih vodova i izolirane vijuge crijeva, te slab protok žuči. Incidencija kolangitisa iznosi 40-90%, a nastaje uglavnom tijekom prve godine nakon zahvata (Luo & Zheng 2008; Oh et al. 1995). Klinički simptomi su povišena temperatura, bolovi u trbuhu, ponovna pojava žutice i akoličnih stolica, a u težim slučajevima nastaje sepsa koja zahtijeva intenzivno liječenje. Definitivni i objektivni kriteriji za postavljanje dijagnoze ne postoje, pa se dijagnoza bazira na prepoznavanju kliničkih simptoma. Liječenje podrazumijeva intravensku primjenu antibiotika. Profilaksa kolangitisa se provodi peroralnom primjenom antibiotika tijekom prve godine nakon zahvata, pri čemu trimetoprim/sulfametoksazol i neomicin pokazuju podjednaku profilaktičku učinkovitost (Bu et al. 2003).

### **CIROZA JETRE I PORTALNA HIPERTENZIJA**

Kronična hepatobilijarna upala karakteristična za bilijarnu atreziju vodi u progresivnu bilijarnu cirozu i nakon učinjene HPE. Bilijarna ciroza uzrokuje portalnu hipertenziju, zastupljenu u dvije trećine bolesnika nakon HPE, koja se očituje znakovima poput varikoziteta ili ascitesa. Varikoziteti najčešće nastaju u jednjaku, želucu, Roux-ovoj vijuzi i anorektumu. Rekurentna varikozitetna krvarenja i ascites refraktoran na konzervativnu terapiju su indikacije za Tx.

## 11. ISHOD I PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

HPE je palijativni kirurški zahvat koji uspješno uspostavlja žučni protok u 40-60% bolesnika s bilijarnom atrezijom. Uspješnom HPE-om se smatra ona nakon koje dolazi do potpune rezolucije žutice (ukupni bilirubin  $<20 \mu\text{mol/L}$ ) i pojave obojanih stolica unutar tri mjeseca nakon zahvata. Neuspješnom se smatra ona HPE kojom nije uspostavljena drenaža žuči, a očituje se perzistirajućom ili ponovnom pojavom žutice (ukupni bilirubin  $>20 \mu\text{mol/L}$ ) i hipokoličnih stolica (Grizelj et al. 2010). Petogodišnji, desetogodišnji i dvadesetogodišnji SNL iznosi redom 30-55%, 30-40% i 20-40% (Chardot et al. 2009; Shinkai et al. 2009). U Hrvatskoj se bilježi petogodišnji i desetogodišnji SNL od 51,7% i 38,8% (Grizelj et al. 2010). Unatoč uspjehu HPE, 60-80% bolesnika s bilijarnom atrezijom u konačnici zahtijeva Tx, od kojih 50% tijekom prve dvije godine života. Jednogodišnje, petogodišnje i desetogodišnje ukupno preživljenje bolesnika nakon Tx iznosi redom 90%, 87,2% i 85,5%, a preživljenje transplantata 83,6%, 76,2% i 72,7% (Grizelj 2011). Ukupno preživljenje bolesnika s bilijarnom atrezijom u Hrvatskoj iznosi 75,6%, te se smatra da bi se moglo i poboljšati ranijim upućivanjem na Tx (Grizelj et al. 2010).

Ishod bolesti u bolesnika s BASM sindromom je značajno nepovoljniji u odnosu na druge oblike bilijarne atrezije. S obzirom da između bolesnika s „nesindromskim“ oblikom bolesti i bolesnika s BASM sindromom nema razlika u patohistološkim karakteristikama koje bi imale utjecaj na ishod, pretpostavlja se da je uzrok nepovoljne prognoze ovih bolesnika intrinzički teža jetrena bolest. Većem mortalitetu ovih bolesnika doprinose i pridružene malformacije poput složenih srčanih grešaka, anomalije slezene koje mijenjaju rezistenciju organizma na infekcije, te sklonost nastanka hepatopulmonalnog sindroma (Davenport et al. 2006).

U najvažnije prognostičke čimbenike za uspjeh HPE ubrajamo koncentraciju ukupnog bilirubina u serumu u bolesnika nakon zahvata, dob bolesnika u vrijeme operacije, te iskustvo centra u kojem se zahvat izvodi. Dvogodišnji SNL u bolesnika s koncentracijom ukupnog bilirubina u serumu  $<34,2 \mu\text{mol/L}$  tri mjeseca nakon HPE iznosi oko 84%, dok u onih s koncentracijom bilirubina  $>102,6 \mu\text{mol/L}$  dvogodišnji SNL iznosi tek 16% (Shneider et al. 2006). Zatim, što je dob bolesnika u vrijeme operacije veća to je ishod lošiji. Iskustva polučena na velikom broju bolesnika s izoliranim tipom bilijarne atrezije pokazala su da uspjeh operacije nema linerani učinak s dobi bolesnika do 80. dana života. Nakon 80. dana života fibroza jetre postaje odlučujući faktor neuspjeha. Iako je prognoza lošija i potreba za ranijom Tx veća u bolesnika u kojih se HPE učini nakon 3. mjeseca života, u stanovitog broja

bolesnika će polučiti uspjeh s dugoročnim preživljenjem bez žutice (u nekim studijama 45%-tno petogodišnje preživljenje s vlastitom jetrom). U nekim se centrima primarna Tx provodi u bolesnika koji su stariji od 120 dana i u onih koji bez obzira na dob imaju izražene komplikacije ciroze. I na kraju, centri koji operiraju više od pet bolesnika godišnje imaju veći petogodišnji SNL (61%) u odnosu na centre koji operaciju provode rjeđe (14%) (Hartley et al. 2009).

Od ostalih prognostičkih čimbenika za uspjeh HPE valja spomenuti stupanj jetrenog oštećenja i anatomske/morfološke oblike bilijarne atrezije. Iako neki istraživači smatraju da manja ukupna površina i promjer ( $<150\ \mu\text{m}$ ) žučnih vodova u porti hepatis te veći stupanj fibroze i duktularne proliferacije u vrijeme HPE imaju nepovoljan prognostički utjecaj (Schweizer et al. 2000; Tanano et al. 2003; Weerasooriya et al. 2004), sve je više istraživanja koja demantiraju takvu povezanost (Altman et al. 1997; Davenport et al. 2004; Leonhardt et al. 2009; Vazquez-Estevez et al. 1989; Langenburg et al. 2000). Prognoza bolesti ovisi o anatomske/morfološke obliku bilijarne atrezije. Tip 1 (atrezija zajedničkog žučnog voda) ima desetogodišnji SNL od 83%, za razliku od tipa 2 (atrezija zajedničkog jetrenog voda) u kojega SNL iznosi 36% i tipa 3 (atrezija desnog i lijevog jetrenog voda na razini porte hepatis) u kojega iznosi svega 21% (Chardot et al. 1999).

## 12. ZAKLJUČAK

Atrezija žučnih vodova i sindrom polisplenije ili BASM sindrom rijedak je oblik bilijarne atrezije. Za razliku od „nesindromskog” oblika bolesti, incidencija BASM sindroma višestruko je veća u zemljama zapadnog svijeta i iznosi oko 10%. Uzrok nastanka bolesti nije poznat. Danas se smatra da bi bolest mogla biti krajnji, zajednički fenotip različitih patogenetskih procesa koji se odvijaju u različitim fazama razvoja hepatobilijarnog sustava, a na koje još nezreli hepatobilijarni sustav u konačnici reagira stereotipno: nastankom obliteracijske kolangiopatije, fibroze i u konačnici ciroze jetre. Nastanak „sindromskog”, embrionalnog ili fetalnog oblika bilijarne atrezije, u koji ubrajamo i BASM sindrom, tumači se uplivom genetičkih faktora ili epigenetskih mehanizmama na rani, embrionalni razvoj žučnih vodova. Za razliku od kliničke slike „nesindromskog” oblika bolesti u kojemu simptomi bolesti počinju nakon asimptomatskog perioda različito dugog trajanja po porodu i u kojega bilijarnu atreziju nalazimo kao izoliranu malformaciju, u bolesnika s BASM sindromom asimptomatskog–anikteričnog perioda nema, a uz bilijarnu atreziju redovito nalazimo pridružene malformacije slezene, vrlo često malformacije drugih organa i organskih sustava te poremećaje simetrije abdominalnih organa. Bolesnici s BASM sindromom imaju neminovno lošiju prognozu u odnosu na ostale bolesnike. U njih češće i ranije vidamo nastanak hepatopulmonalnog sindroma koji može biti uzrokom iznenadne smrti bolesnika. S obzirom da razlika u patohistološkom nalazu jetrenog oštećenja između bolesnika s BASM sindromom i onih s „nesindromskim” oblikom bilijarne atrezije koje bi bile relevantne za ishod nema, pretpostavlja se da je lošiji ishod posljedica intrinzički teže jetrene bolesti ovih bolesnika. Lošijem ishodu doprinosi i prisustvo pridruženih malformacija poput anomalija slezene i složenih srčanih grešaka.

Dijagnozu bilijarne atrezije važno je postaviti što ranije jer uspjeh HPE ovisi o dobi bolesnika u vrijeme operacije. Zbog preklapanja kliničke slike, biokemijskih, radioloških i histoloških karakteristika bilijarne atrezije s kolestatskim bolestima druge etiologije, niti jedna dijagnostička pretraga nije pouzdana u postavljanju dijagnoze. Ukoliko se dijagnoza ne može isključiti dostupnim dijagnostičkim metodama, potrebno je učiniti operativnu eksploraciju i intraoperativnu kolangiografiju koja se smatra zlatnim standardom u postavljanju dijagnoze. HPE je palijativni kirurški zahvat koji u nekih bolesnika omogućava dugoročno preživljenje s vlastitom jetrom. Međutim, unatoč uspješnoj uspostavi žučnog protoka operacijom, u većine bolesnika devastirajući intrahepatalni upalni proces ne jenjava i bolest s vremenom progredira u bilijarnu cirozu. U bolesnika u kojih nije uspostavljen protok žuči operacijom, te u onih s

perzistentnom ili progresivnom kolestazom, cirozom i komplikacijama portalne hipertenzije indicirana je Tx.

Rezultati istraživanja u području razvojne biologije, genomike i genetike, stanične imunologije i biologije možda će nam u perspektivi ponuditi odgovore na nerazriješena pitanja o čimbenicima i mehanizmima koji vode u fibrozu i cirozu jetre i nakon uspješno izvedene HPE. Odgovori na ova pitanja bi mogli ponuditi adjuvantne metode liječenja koje bi spriječile nastanak ciroze, a samim time i potrebu za Tx. Unatoč svemu, ukupno preživljenje bolesnika s bilijarnom atrezijom danas iznosi 90% i većina ima normalnu kvalitetu života.

### **13. ZAHVALE**

Zahvaljujem se voditeljici rada i mentorici doc. dr. sc. Ruži Grizelj, dr. med. na uloženom trudu i stručnoj pomoći pri cjelokupnom nastanku ovog rada. Zahvaljujem se obitelji na podršci tijekom studiranja.

## 14. LITERATURA

1. Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L (1997) A Multivariable Risk Factor Analysis of the Portoenterostomy (Kasai) Procedure for Biliary Atresia. *Ann Surg* 226: 348-355.
2. Barbe T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F, Houssin D, Bernard O (1995) Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 126: 571-579.
3. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA (2005) Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: The U.S. experience. *Liver Transpl* 11: 1193-1200
4. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Schneider B, Sokol RJ, Aronow BJ (2002) Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet* 360: 1653-1659.
5. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Schneider BL, Rosenthal P, Wang KS, Erlichman J, Haber B, Hertel PM, Karpen SJ, Kerkar N, Loomes KM, Molleston JP, Murray KF, Romero R, Schwarz KB, Shepherd R, Suchy FJ, Turmelle YP, Whittington PF, Moore J, Sherker AH, Robuck PR, Sokol RJ (2014) Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* 311: 1750-1759.
6. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, Hsu WM, Chang MH (2003) Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 38: 590-593.
7. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Gomard JL, Auvert B (1999a) Epidemiology of biliary atresia in France: a national study, 1986-1996. *Hepatology* 31: 1006-1013.
8. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Gomard JL, Auvert B (1999b) Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 30: 606-611.
9. Chardot C (2006) Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* doi:10.1 186/1750-1752-1-28.
10. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, Gottrand F, Broue P, Dabadie A, Gauthier F, Jacquemin E (2013) Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* 58: 1209-1217.



11. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, Roskams T, Rousseau GG, Lemaigre FP (2002) The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 129: 1819-1828.
12. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER (1993) Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 113: 662-668.
13. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER (1997) Biliary atresia: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Surg* 32: 479-485.
14. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard ER (2004a) The outcome of the older ( $\geq 100$  days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 36: 97-99.
15. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly D, McClean P, Spitz L (2004b) Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 363: 1354-1357.
16. Davenport M, Tizzard S, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzic N (2006) The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 149: 393-400.
17. Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, Bernard O, Jacquemin E (2008) CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 111-112.
18. De Matos V, Erlichman J, Russo PA, Haber BA (2005) Does „cystic“ biliary atresia represent a distinct clinical and etiological subgroup? A series of three cases. *Pediatr Dev Pathol* 8: 725-731.
19. Desmet VJ (1992) Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology* 16: 1069-1083.
20. Grizelj R, Vukovic J, Novak M, Batinica S (2010) Biliary atresia: the Croatian experience 1992-2006. *Eur J Pediatr* 169: 1529-1534.
21. Grizelj R (2011) Prognostički čimbenici uspješnosti liječenja bolesnika s bilijarnom atrezijom. Disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
22. Haber BA, Russo P. (2003) Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 32: 891-911.
23. Hartley J, Davenport M, Kelly D (2009) Biliary atresia. *Lancet* 374: 1704-1713.
24. Helwig FC (1929) Multiple spleens combined with other congenital anomalies. *Arch Pathol* 8: 757-761.
25. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, Hadchouel M (2002) CFC1 Gene Mutation and Biliary Atresia With Polysplenia Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 326-327.

26. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, Lilly JR (1996) Long-term Results With the Kasai Operation for Biliary Atresia. *Arch Surg* 131: 493-496.
27. Kimura T, Hasegawa T, Sasaki T, Okada A, Mushiaki S (2003) Rapid progression of intrapulmonary arteriovenous shunting in polysplenia syndrome associated with biliary atresia. *Pediatr Pulmonol* 35: 494-498.
28. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Kawasasaki H, Inomata Y, Tanaka K, Miyauchi J (2002) The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 36: 904-912.
29. Langenburg SE, Poulik J, Goretsky M, (2000) Bile duct size does not predict success of portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 35: 1006-1007.
30. Lee HJ, Lee SM, Park WH, Choi SO (2003) Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 229 (2): 395-400.
31. Leonhardt J, Kuebler JF, Turowski C, von Wasielewski R, Pflster ED, Becker T, Ure BM, Petersen C (2009) Predictive parameters in children with biliary atresia. *Chirurg* 80: 628-633.
32. Low Y, Vijayan V, Tan CE (2001) The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: An immunohistochemical study. *J Pediatr* 139: 320-322.
33. Luo Y, Zheng S (2008) Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 4:14-19.
34. Mazziotti MV, Willis LK, Heuckeroth RO, LaRegina MC, Swanson PE, Overbeek PA, Perlmutter DH (1999) Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse. *Hepatology* 30: 372-378.
35. Muraji T, Hosaka, N, Irie N, Yoshida M, Imai Y, Tanaka K, Takada Y, Sakamoto S, Haga H, Ikehara S (2008) Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics* 121: 517-521.
36. Oh M, Hobeldin M, Chen T, Thomas DW, Atkinson JB (1995) The Kasai procedure in the treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 30: 1077-1080.
37. Ohi R (1988) A history of the Kasai operation: hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *World J Surg* 12: 871-874.
38. Rolleston HD, Hayne LB (1901) A Case of Congenital Hepatic Cirrhosis with Obliterative Cholangitis (Congenital Obliteration of the Bile Ducts). *BMJ* 1: 758-760.

39. Schwarz K, Haber B, Rosenthal P, Mack C, Moore J, Bove K, Bezerra J, Karpen S, Kerkar Nanda, Shneider B, Turmelle, Whittington P, Molleston J, Murray K, Ng V, Romero R, Wang K, Sokol R, Magee J (2013) Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective north american multicenter study. *Hepatology* 58: 1724-1731.
40. Schweizer P, Schweizer M, Schellinger K, Kirschner HJ, Schittenhelm C (2000) Prognosis of extrahepatic bile-duct atresia after hepatoportoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 16: 351-355.
41. Shih HH, Lin TM, Chuang JH, Eng HL, Hank Juo SH, Huang FC, Chen CL, Chen HL (2005) Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics* 116: 437-441.
42. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, Hatata T (2009) Long term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20 year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 443-450.
43. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, Bezerra Jorge, Shepherd R, Rosenthal P, Hoofnagle, JH, Sokol RJ (2006) A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 148: 467-474.
44. Tan CE, Moscoso GJ (1994) The developing human biliary system at the porta hepatis level between 11 and 25 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol Int* 44: 600-610.
45. Tanano H, Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Kawahara H, Kubota A, Okada A (2003) Proposal of fibrosis indeks using image analyzer as a quantitative histological evaluation of liver fibrosis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 19: 52-56.
46. Vazquez-Estevez J, Stewart B, Shikes R, Hall RJ, Lilly JR (1989) Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 24: 48-51.
47. Vuković J, Grizlj R, Bojanić K, Ćorić M, Luetić T, Batinica S, Kujundžić-Tijak M, Schroeder D, Sprung J (2012) Ductal plate malformation in patients with biliary atresia. *Eur J Pediatr* 171: 1799-1784.
48. Weerasooriya VS, White FV, Shepherd RW (2004) Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 144: 123-125.
49. Yonemura T, Yoshibayashi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, Furusho K (1999) Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg* 86: 1139-1143.

50. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Kourey MJ (1997) Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 99: 376-382.
51. Mohammad Ali, <http://profmohammadali.com.bd/bili-atr.php>

## **15. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNJE INFORMACIJE, OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE**

Rođen je 20. kolovoza 1989. godine u Zagrebu. Osnovnu školu završio je u Zagrebu s odličnim uspjehom, nakon čega se upisao u Prvu opću gimnaziju u Zagrebu, koju je završio 2008. godine također s odličnim uspjehom. Iste godine upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

### **RADNO ISKUSTVO**

Tijekom studija bio je član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske (CroMSIC) preko koje je 2012. godine postao UNFPA vršnjački edukator volontirajući u mnogobrojnim javnozdravstvenim akcijama (WAD, mRAK, itd.). Tijekom pete godine studija (akademske godine 2013./2014.) obnašao je dužnost demonstratora na katedri za Kliničku propedeutiku, na Zavodu za hitnu i intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb. Tijekom šeste godine studija (akademske godine 2014./2015.) obnašao je dužnost demonstratora na katedri za Kliničku propedeutiku, na Zavodu za nefrologiju KB-e Merkur i na katedri za Pedijatriju, na Zavodu za respiratorne bolesti i alergologiju KBC-a Zagreb.

U kolovozu 2013. godine sudjelovao je u IFMSA profesionalnoj studentskoj razmjeni u Bratislavi, Slovačka, na Zavodu opće interne medicine Sveučilišne bolnice Ružinov u trajanju od mjesec dana. Tijekom ljeta 2014. godine sudjelovao je u IFMSA Profesionalnoj studentskoj razmjeni u Montrealu, Kanada, na Zavodu hitne i intenzivne medicine Sveučilišne bolnice Royal Victoria u trajanju od mjesec dana.

### **OSOBNJE VJEŠTINE**

Tijekom studija sudjelovao je na više simpozija i tečajeva (Simpozij o ljudskim pravima, StEPP edukacija „Prve pomoći, traume i reanimacije“ itd.). Aktivno se služi engleskim (CAE, C1), francuskim (DELFI, A2) i njemačkim jezikom (A2).